

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N° 51

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

Horacio VELASQUEZ

Né le 4 Juin 1907, à Anserma (Colombie)

**Contribution à la thérapeutique
de l'insuffisance cardiaque des hypertendus
par l'association Sucre-Insuline.**

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE MÉDECINE, 23

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

Horacio VELASQUEZ

Né le 4 Juin 1907, à Anserma (Colombie)

Contribution à la thérapeutique
de l'insuffisance cardiaque des hypertendus
par l'association Sucre-Insuline.

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1935

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL.
Pathologie expérimentale et comparée.....	LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	FIESSINGER.
	Maur. VILLARET
Clinique médicale.....	BEZANCON.
	CARNOT.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	Marcel LABBE.
Clinique des maladies des enfants.....	LEREBOULLET
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	NOBECOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses.....	GUILLAIN.
	LEMIERRE
Clinique chirurgicale.....	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	LENORMANT.
Clinique urologique.....	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose.....	N...
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.	MM.
BENARD Henri	GAYET
BERNARD Et...	GIROUD
BOULIN	HAGUENAU
BULLIARD	HALPHEN
CATHALA	HAZARD
CHEVALLIER ..	HUGUENIN
DOGNON	JOANNON
FEY	LABBE Henri...
GALLIARD	LACOMME
GASTINEL	LANTUEJOL ..
DE GAUDART	LAROCHE Guy.
D'ALLAINES.	
Pathologie médicale.	Physiologie.
Pathologie médicale.	Histologie.
Pathologie médicale.	Pathologie médicale.
Histologie.	Oto-rhino-laryngologie
Pathologie médicale.	Pharmacologie.
Pathologie médicale.	Anatomie pathologique.
Physique.	Hygiène.
Urologie.	Chimie biologique.
Parasitologie.	Obstétrique.
Bactériologie.	Obstétrique.
Pathologie chirurgicale	Pathologie médicale.

MM.

LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LEVY (M^{re} J.)... Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-
 DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT..... Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-
 LEMAIRE.... Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ABRAMI
 ALAJOUANINE .
 AUBERTIN
 BRULE
 CHABROL
 CHIRAY
 DONZELOT
 DUVOIR
 HARVIER
 LIAN
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur).
 SEZARY
 Clinique médicale.

MM.

BASSET
 BROCC
 CADENAT
 GATELLIER
 HEITZ-BOYER .
 MOCQUOT
 MOURE
 QUENU
 SCHWARTZ
 VELTER
 ECALLE
 GUENIOT
 LE LORIER.....
 LEVY-SOLAL ...
 METZGER
 Clinique chirurgicale
 Clinique obstétricale.

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé. Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MA CHÈRE MAMAN

Faible témoignage de ma profonde affection.

A MON PÈRE

Puisse ce travail, combien modeste, lui rendre un hommage d'affection et lui apporter un peu de ce bonheur et de cette paix auxquels il a droit après toute une vie de labeur et de sacrifices.

A MA CHÈRE TANTE BETSABÉ RIVERA

Qui m'a élevé avec une tendresse et une affection maternelles.

En témoignage de mon amour filial et de ma profonde gratitude (*in memoriam*).

A MON FRÈRE

Affectueusement.

A TOUS LES MIENS

A MADAME S. MANZON ET A SON FILS JEAN

A MES AMIS ET CAMARADES D'ÉTUDES

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris

Professeur de Médecine Coloniale

Conseiller technique du Ministre de la Santé Publique

*Inspecteur général des Services techniques d'Hygiène
à la Préfecture de Paris*

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la Présidence de cette thèse.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR D.-M. GOMEZ

*Ancien Assistant du Professeur Vaquez
Chargé de la Consultation de Cardiologie
à la Clinique Nationale des Quinze-Vingts*

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et qui nous a éclairé de ses
conseils.

Nous lui exprimons ici notre re-
connaissance.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ

ET DES HÔPITAUX DE PARIS

MM. les Professeurs :

ROUSSY.

A. GOSSET.

J.-L. FAURE.

LENORMANT.

DELBET.

LEGUEU.

P. DUVAL.

TERRIEN.

BEZANÇON.

SERGENT.

DEVRAIGNE.

LOEPER.

MILLIAN.

ACHARD.

GUILLAIN.

H. CLAUDE.

VAQUEZ.

F. RAMOND.

LEREBOULET.

CARNOT.

SEBILEAU.

WIDAL (*in memoriam*).

BABINSKY

(*in memoriam*).

Contribution à la thérapeutique de l'insuffisance cardiaque des hypertendus par l'association sucre-insuline.

AVANT-PROPOS

Le traitement des affections cardiaques par l'association sucre-insuline est déjà une méthode connue en thérapeutique.

Ce sont les faits observés par plusieurs auteurs et par nous-même, que nous voulons rapporter dans ce travail synthétique.

On peut donc dire que le traitement des cardiopathies a fait de réels progrès.

Nous faisons une étude d'ensemble essayant de grouper les différentes recherches sur cette thérapeutique.

Aussi bien en France qu'à l'étranger, maints auteurs ont publié sur cette intéressante matière des travaux originaux dont nous nous sommes inspiré.

C'est en voyant l'essor et les résultats importants obtenus par cette nouvelle méthode qu'il nous a semblé intéressant d'écrire un travail d'ensemble.

La seule contribution personnelle, que nous apportons dans cette thèse, et qui, d'ailleurs, nous semble présenter un grand intérêt, c'est celle du traitement de l'insuffisance cardiaque des hypertendus par cette association thérapeutique.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

La thérapeutique des affections cardiaques par le sucre et l'insuline est fondée sur les données expérimentales suivantes :

La première date de 1895, elle est due à Lock, qui a montré que l'addition de 1 % de dextrose à un liquide de perfusion augmentait dans des proportions considérables, la durée du travail du cœur isolé de la grenouille et des mammifères.

En 1903, MÜLLER, en perfusant un cœur isolé du chat avec du liquide de Ringer-Lock glucosé, a démontré que le liquide perd une partie de son glucose et que cette perte est proportionnelle au travail effectué par le cœur. Il en conclut que le glucose est la source de l'énergie cardiaque.

En 1912, ATHANASIU et GRANDINESCO ont observé que l'on peut maintenir en survie, pendant 30 jours, un cœur isolé de grenouille en y faisant circuler du liquide de Ringer-Lock glucosé.

KROGH a démontré que le cœur d'un animal ayant subi l'extirpation du foie cesse rapidement de fonctionner du fait de l'épuisement des réserves hydrocarbonées, ce qui ne se produit pas si on pratique des infusions glucosées.

L'hypothèse émise par les auteurs cités a été con-

firmée par des recherches ultérieures dues à CAMUS et ROSENHEIM (1908), RHODE (1910) (qui a constaté dans le cœur isolé complètement débarrassé de son sang l'augmentation de la glycolyse), NEUKIRCH et RONA (1912) (qui ont démontré que le dextrose, le galactose et la mannite peuvent être utilisés indifféremment par le cœur du lapin), GAIDA (1912), UNDERHILL et PRINCE (1914), etc.

Il en résulte ce fait important que, dans les expériences précitées il s'agit bien d'une absorption du sucre par le cœur lui-même, absorption plus grande que le cœur est plus actif et non comme on aurait aussi pu le penser d'une polymérisation ou d'une glycolyse dans le liquide de perfusion.

En 1912, KNOWLTON et STARLING, en perfusant le cœur et les poumons d'un chien avec du sang rendu incoagulable par l'hirudine, ont constaté une diminution de glucose d'environ 0 gr. 004 par heure et par gramme de cœur.

CARDOT et BINET, plaçant un cœur d'escargot dans des solutions nutritives diverses et en examinant à la gomme iodée, après des temps identiques, ont constaté que le cœur d'escargot abandonne son glycogène au fur et à mesure de son travail et le perd dès qu'il est épuisé; que son activité est d'autant plus durable qu'il est plus glycogéné, et que la régularité de ses contractions, sinon leur intensité est en général plus grande dans les cœurs de glycogénèse normale que dans les cœurs au cours de glycogénèse inégale ou pontuée.

Enfin, en 1930, MM. LOEPER, LEMAIRE et MOUGEOT ont démontré, d'une façon irréfutable, le rôle primordial du glucose dans la physiologie du cœur. Ils ont précisé que le fonctionnement du cœur est proportionnel à sa teneur en glycogène, lequel, à son tour, est produit ou reproduit par le cœur avec le glucose.

Ces faits établis, il était intéressant de savoir si la consommation du glucose par le cœur ne dépendait pas du fonctionnement d'autres organes, notamment de certaines glandes endocrines. Or il semble bien qu'il en soit ainsi et comme il fallait s'y attendre, c'est au pancréas et à son extrait, l'insuline, auquel est dévolu le rôle le plus important.

Voici la preuve : l'expérience de KNOWLTON et STARLING ne donne pas les mêmes résultats si l'on opère chez un chien privé de son pancréas depuis plusieurs jours. Dans ce cas, il n'y a pas de diminution du glucose du sang; mais si on ajoute au sang de l'extrait pancréatique préparé par macération de l'organe frais dans de l'eau acidulée, la glycémie baisse rapidement.

Ces faits ont été confirmés en 1913 par les travaux de PATTERSON, STARLING, SMEDLEY, etc.

D'autre part, CRARK, en 1916, a noté que quand le liquide de Ringer-Lock glucosé passe par les vaisseaux du pancréas avant d'atteindre le cœur, il perd une plus grande quantité de sucre que celle qu'il perdrait en empruntant un autre chemin.

De même si l'on s'adresse à l'insuline, laquelle, comme l'ont établi HEPBURN et LATCHFORD en 1922, a pour effet de doubler la consommation du sucre par le cœur du lapin en perfusion coronaire.

En 1924, BURN et DALE ont fait des constatations identiques avec des cœurs de lapins et de chats.

Toutefois, aucun de ces auteurs ne s'est prononcé sur la question de savoir si le glucose était consommé en nature ou après transformation en glycogène, ce qui pourrait être l'insuline favorisant la fixation du sucre par le foie et les muscles sous forme de glycogène.

En 1924, PICK procède à des recherches sur des fragments de muscle papillaire du cœur d'un enfant

mort depuis quarante et une heures, ces fragments, comme on le sait, sont très riches en glycogène. La préparation est placée dans un bouillon de viande oxygéné et chaud, bat irrégulièrement, avec une énergie assez notable. En ajoutant une petite quantité de glucose le rythme devient régulier et les battements plus énergiques. Cette énergie dure environ dix minutes puis les battements s'affaiblissent. L'addition de glucose ne produit plus aucun effet appréciable, mais il suffit d'ajouter à la solution nutritive quelques traces d'insuline pour voir de nouveau les contractions devenir plus fréquentes, plus fortes et se maintenir ainsi pendant une heure ou davantage. L'auteur en conclut que l'administration de sucre et d'insuline pourrait influencer favorablement certains cas d'affaiblissement cardiaque.

MAC CORNICK et MAC LEOD ont montré qu'après injection d'insuline, le myocarde conserve une quantité de glycogène beaucoup plus considérable que les autres muscles du corps.

CRUICKSHANK et SHRIVASTAVA, en 1928, ont fait des constatations analogues. Ces auteurs ont montré que l'insuline augmente la quantité du glycogène fixé par le myocarde et que cette quantité, dépendant de la durée de la perfusion et de l'état de glycémie, augmentait encore si on ajoutait du glucose au liquide de perfusion.

Ces faits ont été confirmés par les recherches de KOGAN (1924), qui, se servant du liquide de Ringer-Lock glucosé et concurremment de l'insuline, a démontré que la force contractile du cœur augmente sous cette double influence.

Plusieurs auteurs, notamment WITLGENSTEIN et MENDAL (1924), LA BARRE (1927), CITRON et ZONDEK (1928), COSTEDOAT, AUJERLEU (1932) font des études électro-cardiographiques chez le lapin et en tirent des conclusions analogues.

En 1927, COSTEDOAT et AUJERLEU, SCHRAEFFER, LAUTER et BAUMANN font les mêmes études sur l'homme et arrivent aux mêmes conclusions.

Cependant, les dernières recherches (1933) de CARRIÈRE, HURIEZ, DEMARREZ, LEPERRE et CHISTIAENS montrent que l'action prolongée de doses élevées d'insuline même sans adjonction de glucose chez des sujets diabétiques ou non, n'amène aucune anomalie électrocardiographique.

GUY LAROCHE, NOC LEOD, STAUB et GABLES ont fait des recherches dans lesquelles ils ont démontré avec un caractère indiscutable les deux phénomènes de fixation et de combustion favorisés par l'insuline. LOEPER et ses collaborateurs pensent que pour interpréter les résultats contraires qu'apportent RATHERY et d'autres auteurs, qui nient l'augmentation du glycogène chez le sujet normal par les injections d'insuline, il semble qu'il faille faire entrer en ligne de compte la dose d'insuline injectée et la proportion de sucre ingérée.

Pour HEPBURN, l'insuline augmente nettement le glycogène cardiaque puisque dans la perfusion avec l'extrait pancréatique et avec l'insuline, la consommation horaire du glucose passe de 0 mmg. 97 à 3 mmg. 06. STARLING et KNOWITON estiment que, parallèlement à la combustion se constitue peu à peu une réserve glycogénique.

M. LOEPER dit que : l'insuline aurait donc deux actions simultanées : elle règle à la fois la synthèse de l'élément hydrocarboné et sa dégradation — elle est un régulateur — par ces deux actions synergiques, l'insuline est donc doublement indiquée dans l'insuffisance cardiaque.

D'autre part, l'emploi de la thérapeutique sucre-insuline repose sur ce fait indiscutable que l'on observe des troubles du métabolisme des hydrates de carbone, au cours de l'insuffisance cardiaque.

Pour GOLDSBERG, la glycémie serait normale chez les cardiaques compensés et augmentée dans les cas d'insuffisance cardiaque très prononcée. Cette hyperglycémie serait due à une diminution des capacités assimilatrices du foie et des muscles, ainsi qu'à une utilisation défectueuse du glucose par les tissus, à la suite des altérations plus ou moins intenses des différents organes glyco-régulateurs produites au cours de l'asystolie.

Pour BUDINGEN, la glycémie serait diminuée chez certains malades présentant le syndrome de « cardio-dystrophie hypoglycémique » avec assourdissement des bruits du cœur, de douleurs cardiothoraciques et diminution de la capacité fonctionnelle du cœur.

En 1929, CHASSANOFF, SRIBNER et BRAUN, TATERKA et OESTRAICHER, NIEMAYER ont observé un abaissement de la glycémie à jeun chez les cardiaques décompensés avec stase hépatique et viscérale.

En 1930, BICKEL trouve une certaine perturbation du métabolisme hydrocarboné, le plus souvent dans le sens d'hypoglycémie et rarement dans le sens d'hyperglycémie, dans la grande majorité des cardiopathies en état de décompensation, la glycémie étant normale chez les cardiaques compensés.

Pour le même auteur, chez les malades en insuffisance cardiaque, l'hyperglycémie provoquée serait atypique, le maximum de la glycémie est observé une heure et demie à deux heures après l'ingestion et est inférieur à ce qu'on signale chez les sujets normaux. L'hypoglycémie insulinique serait aussi modifiée, car elle n'est observée que trois à quatre heures après l'injection de 10 unités cliniques d'insuline et est habituellement plus accentuée chez ces malades que chez les individus normaux.

Pour WAREMBOURG, c'est la mauvaise utilisation du sucre par les tissus, à la suite d'un trouble dans le

métabolisme des glucides, qui entraîne l'utilisation défectueuse de l'oxygène par les muscles et l'augmentation compensatrice du débit circulatoire qui amène la fatigue du cœur et son insuffisance fonctionnelle. Chez quinze cardiaques, la mesure de l'indosé plasmatique a révélé un indice chromique résiduel variable entre 0,32 et 1,22.

De toutes ces recherches, il résulte que l'organisme d'un cardiaque en état d'insuffisance n'a à sa disposition que des réserves de glucose insuffisantes ou anormalement métabolisées.

Selon le principe de M. LOEPER et ses collaborateurs, « il faut fournir aux organes le sel ou l'aliment qui leur est respectivement indispensable », c'est l'aliment électif du myocarde, c'est-à-dire le sucre, qu'il faut administrer chez les cardiaques, d'autre part il faut s'adresser à l'élément capable de stimuler, régulariser et maintenir l'utilisation du glucose par le cœur, c'est-à-dire l'insuline.

CHAPITRE II

ETUDE DE LA COMPOSITION CHIMIQUE DU MYOCARDE ET ROLE DES ELEMENTS NUTRITIFS DU CŒUR

A. — COMPOSITION CHIMIQUE DU MYOCARDE

Le muscle cardiaque contient des protéines, de la chaux, de la magnésie, du fluor, de l'acide phosphorique, du soufre, du fer, de l'iode et surtout des réserves glycogéniques qui paraissent son élément nutritif fondamental.

STARLING et EVANS, étudiant la nutrition du cœur, ont précisé le rôle prépondérant du sucre et ont donné les chiffres de 1,64 de dextrose contre 0,48 d'albumine et 0,68 de graisse.

LOEPER et ses collaborateurs font des études analogues et ont précisé la quantité de certains éléments:

Eau	72,9 à 75
Albumines . . .	17 0/00
Cholestérine .	1 à 2 0/00
Soufre.	4,80 0/00 de substance sèche.
Soufre.	1 0/00 de substance fraîche dont 93 % de soufre neutre
Chaux	0,14 0/00 sec.
Chaux	0,3 0/00 frais

La plupart des auteurs sont d'accord pour fixer les éléments nutritifs du cœur dans les proportions suivantes :

Glycogène	1 à 3 %
Albumine	15 à 20 0/00
Acide phosphorique	10 0/00
NaCl.	1 0/00
Chaux	0,35 0/00
Mg.	0,44 0/00
Soufre (glutathion)	0,11 à 0,12
Fe.	0,03 0/00
Fluor	0 mmgr. 84 0/00
Iode	0,0005

Toutes les régions du myocarde n'ont pas la même composition chimique. BLANCHETIÈRE et BINET ont trouvé 0,12 de glutathion dans le myocarde auriculaire et 0,11 dans le muscle ventriculaire. De même, le calcium est plus abondant dans les oreillettes que dans les ventricules. LOEPER et ses collaborateurs ont trouvé des différences analogues, du moins dans les rapports respectifs, la cholestérine étant surtout abondante dans le faisceau de His et les lipoides dans le myocarde ventriculaire. Le glycogène est en quantité énorme dans la zone atrio-ventriculaire et dans ses branches d'épanouissement, mais il n'existe dans le myocarde ventriculaire que sous la forme de rares gouttelettes.

Le glycogène disposé en placards dans le faisceau de His prend dans les fibres musculaires l'aspect de grains brunâtres.

Le glycogène se détruit quelques heures après la mort; sur des pièces rapidement fixées, les gouttelettes de glycogène ont presque disparu des fibres musculaires communes; mais le glycogène des éléments hisiens paraît plus résistant que celui des éléments musculaires, ce qui implique sans doute une activité

amylolytique inégale du tissu unitif et de l'élément myocardique.

L'amylase qui préside à l'hydratation de ce glycogène a été caractérisé par LOEPER et ses collaborateurs.

Par toutes ces constatations, les auteurs pensent que les cellules du faisceau unitif constituent de véritables réserves glycogéniques. Ces réserves sont distribuées aux fibres myocardiques où elles remplissent leur fonction énergétique.

B. — RÔLE DES ÉLÉMENTS NUTRITIFS DU CŒUR

Depuis les recherches de FRÉDÉRICQ, de DEMOOR, d'HENRIJEAN (1929), le rôle des ions Ca, Na ou K est actuellement bien connu. Ces éléments entrent dans la constitution du liquide de Ringer-Lock et il est bien établi que quelques traces de Ca ou de K permettent de ranimer un cœur de grenouille ou de lapin.

Les physiologistes belges ont montré que le calcium est systolisant et le potassium diastolisant ; ils estiment qu'il faut voir, dans l'antagonisme de ces deux ions la cause principale des contractions rythmiques du cœur.

L'étude électro-cardiographique du chlorure de calcium sur le lapin a été faite par FROMMEL en 1927. Le calcium paraît renforcer la contraction cardiaque, augmente l'excitabilité, diminue la conductibilité et donne un résultat comparable à celui de la digitale.

En 1925, GALLUPE étudie l'action du calcium sur le tonus cardiaque et lui fait jouer un rôle dans le tonus sympathique qui règle le raccourcissement de la fibre myocardique et dans le tonus vagal qui commande son allongement. Cet auteur, appliquant la loi

de STARLING, voit un rapport direct entre la contraction cardiaque et la longueur des fibres cardiaques au moment de la systole.

D'autre part, les sels de potassium et de calcium possèdent la propriété de réduire ou de renforcer certaines actions pharmaco-dynamiques et particulièrement celle de l'ouabaine et de l'adrénaline.

L'action du phosphore, étudiée par les auteurs allemands et l'action du soufre, restent encore à l'état d'hypothèse et jusqu'à présent n'ont pas eu de conséquence clinique et thérapeutique notable.

De même pour le glutathion, qui possède des propriétés reversibles, agent à la fois oxydant et réducteur. DANILEWSKI, ajoutant au liquide de Ringer-Lock de la lécithine à 1 0/00, a observé des contractions cardiaques plus amples sur le cœur de lapin. A l'aide de la même substance LAUROW et VORONZOW réaniment un cœur intoxiqué par l'alcool ou par le chloroforme. CLARK accorde les mêmes effets à la cholestérine, CHISTONI lui reconnaît une action dans l'intoxication par l'alcool. SOEWI fait des constatations du même ordre à l'aide de l'oléate, du pamitate et du stéarate de soude, il semble que ces substances agissent en apportant aux cellules cardiaques les lipoïdes constitutifs qui leur sont nécessaires. Ces expériences prennent une valeur significative quand on les rapproche de la richesse en cholestérine et en lipoïdes du faisceau de His.

Le sucre est l'élément nutritif essentiel du cœur, il joue le rôle primordial dans le mécanisme de la contraction cardiaque. Le glycogène constitue l'élément de réserve, le glucose l'élément de consommation et par une double réaction reversible, ces deux corps sont en constante transformation réciproque. L'une des phases de la réaction se fait en anaérobiose, l'autre exige l'aérobiose.

Pour LOEPER et SOULIÉ, le rôle du glycogène est capital non seulement dans le fonctionnement du cœur à l'état physiologique, mais encore dans ses réactions aux médicaments et qu'à ce point de vue l'on peut distinguer des médicaments d'épargne et des médicaments de consommation : dans le premier groupe se rangent l'acétylcholine et la quinidine; dans le second, l'adrénaline.

La digitaline et l'ouabaïne agissent tantôt dans un sens tantôt dans l'autre, suivant les doses. Ces auteurs admettent avec SAVYERS et BURDINGEN que le sucre renforce l'action de nombreux médicaments à action cardiaque.

L'amylase a été caractérisée par LOEPER et ses collaborateurs en 1930, ils prennent le suc extrait de 25 gr. de muscle cardiaque, le mettent en contact avec 25 cc. d'emplois d'amidon à 1 %, le mélange est mis à l'étuve et vingt-quatre heures après ils trouvent environ 1,46 de glucose pour 1.000 avec une faible acidité.

La répartition de l'amylase n'est pas uniforme : les cloisons interauriculaires et interventriculaires qui contiennent le nœud de Tawara et le faisceau de His, dépouillés bien entendu de l'endocarde et du tissu conjonctif, donnent 1 gr. 14, 1 gr. 12, 1 gr. 82, alors que pour un même volume et un poids égal le muscle ventriculaire donne 1,46, 1,34, 1,94. Il y a donc plus d'amylase dans la paroi ventriculaire que dans la zone atrio-ventriculaire.

Cette amylase a sa part primordiale dans la transformation constante réciproque et reversible du glycogène en glucose, du glucose en glycogène.

Les auteurs disent qu'il importe peu, l'intermédiaire lactique ou lacto-phosphorique ou glyoxalique que le fait indiscutable est qu'il existe un ferment dans le cœur.

CHAPITRE III

L'ASSOCIATION SUCRE-INSULINE DANS LA THERAPEUTIQUE DES AFFECTIONS CARDIAQUES

Plusieurs auteurs ont entrevu l'action toni-cardiaque de la médication sucre-insuline.

En 1924, THALHIMER, le premier, étudiant le traitement des acidoses non diabétiques, a remarqué que l'administration de glucose et d'insuline produit sur le cœur une action favorable.

Dans la même année, OSORO, au cours de ses recherches sur l'action de l'insuline associée au glucose dans le traitement des maladies graves non diabétiques, a noté chez les cardiaques la sédation rapide de l'orthopnée, de la toux, de l'expectoration hémorragique et de sudations profuses.

En 1926, BUDINGEN a observé des améliorations analogues et deux ans plus tard SAVYERS a prétendu que le sucre renforçait l'action des toni-cardiaques et notamment de la digitale. L'action favorable de la thérapeutique glucose-insuline-digitale combinée a été également soulignée par ALLARD.

L'association sucre-insuline a été utilisée d'une façon plus systématique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, en France (1930), en même temps, d'une part, par LOEPER, LEMAIRE et DUGOS, d'autre part par KISTHINIOS et GOMEZ.

BICKEL, dans la même année, a souligné au Congrès de Médecine de Liège, l'intérêt de cette thérapeutique.

L'heureuse influence du traitement dans l'insuffisance cardiaque a été confirmée par les travaux de L. RIMBAUD, A. BALMES, ANSELME MARTIN, MACCIORO, DIMITROFF, LOURENÇO, JORGE et PENIDO SOBRINHO, IRRALDE, ETIENNE, DROUET et COLLESON, J. WEINER, CARRIÈRE, HURIEZ, DEMAREZ, LEPPERRE, CHRISTIAENS, etc., etc.

Avant d'étudier les effets de l'association sucre-insuline dans la thérapeutique de l'insuffisance cardiaque des hypertendus, nous passerons en revue les différentes insuffisances cardiaques dans lesquelles cette association a été employée d'une façon systématique par différents auteurs.

I. — Le sucre insuline dans le traitement de l'insuffisance cardiaque irréductible

Avant les travaux des auteurs cités, les observations publiées jusqu'alors ne permettaient pas de se faire une opinion définitive, soit que les résultats semblaient contradictoires, soit que les observations étaient incomplètes. Cela tenait vraisemblablement à ce que l'on ne procédait pas avec une méthode rigoureuse.

Pour éviter cela, LOEPER et ses collaborateurs, d'une part, KISTHINIOS et GOMEZ, d'autre part, ont procédé en choisissant comme sujet d'étude des malades déjà traités pour des accidents analogues et soumis à plusieurs reprises à des cures ouabaïniques et digitaliques.

Inutile de dire que les auteurs prenaient soin de mettre ces malades au traitement sucre-insuline seulement une fois que les effets de l'ouabaïne et de la

digitale étaient dissipés; ainsi ils pouvaient les comparer entre eux et se faire une opinion exacte de leur action respective.

C'est dans le groupe des asystolies irréductibles des insuffisances cardiaques que les auteurs cités ont obtenu les plus grands succès. Ils ont signalé plusieurs cas dans lesquels seule l'action thérapeutique de l'association sucre-insuline s'est montrée favorable, alors que tous les autres toni-cardiaques étaient devenus insuffisants.

Les auteurs sont tous d'accord pour dire que parmi les malades traités par cette nouvelle méthode, nombreux furent ceux qui en tirèrent un profit certain. Chez quelques-uns d'entre eux, le myocarde tout en réagissant temporairement, n'a pas pu obtenir une amélioration en dehors de sa possibilité anatomique.

Des échecs ont été également observés et nous faisons remarquer ces faits afin de souligner que la thérapeutique par le sucre-insuline ne doit pas être considérée comme une méthode infaillible capable de guérir tous les cas d'insuffisance cardiaque et surtout tous les cas qui se sont montrés irréductibles aux médications toni-cardiaques.

On pourrait se demander si, dans les merveilleux résultats que les auteurs ont obtenus par la méthode, le sucre n'a pas agité comme aurait pu le faire toute autre médication diurétique, or il n'en est rien, car si chez certains malades, notamment ceux atteints de lésions mitrales, l'amélioration marcha de pair avec la diurèse, chez les aortiques, où le chiffre des urines reste d'ordinaire élevé, elle en fut tout à fait indépendante. C'est donc la preuve que le glucose agit directement sur le cœur en relevant son énergie de contraction comme l'ont bien vu les physiologistes.

Ainsi se trouve justifié l'emploi que l'on fait communément et par empirisme (dont il ne faut pas mé-

dire) du sérum glucosé dans le cas de collapsus cardiaque de quelque cause qu'il soit.

Il est donc établi que le glucose mérite de prendre place parmi les médicaments cardiaques. Comme la digitale, il n'est qu'un diurétique occasionnel; mais pour le reste, son action pharmaco-dynamique n'est en rien semblable à la sienne; elle est plutôt comparable à celle du strophantus, en ce sens qu'elle s'exerce directement sur les muscles, le myocarde en particulier.

Le sucre est donc, lui aussi, un médicament contre l'adynamie cardiaque, capable d'agir à la façon de l'ouabaïne, même parfois lorsqu'il a échoué. Il est permis d'espérer qu'en associant l'ouabaïne au sucre on verra peut-être reculer encore les limites de l'irréductibilité de l'insuffisance cardiaque; alors on posèdera un nouveau complexe thérapeutique analogue au complexe ouabaïne digitale dont M. VAQUEZ a signalé les effets merveilleux dans les cas rebelles au médicament digitalique.

L'association sucre-insuline est donc une médication qui ne peut qu'être utile aux malades. Les faits cliniques confirmés par de nombreux auteurs justifient l'intérêt pratique de la nouvelle méthode.

II. — Action du traitement dans l'insuffisance cardiaque d'origine Basedowienne

Pour expliquer l'insuffisance cardiaque que l'on voit survenir au cours de la maladie de Basedow, il existe plusieurs théories :

La première en date est la théorie mécanique, elle prétend expliquer l'insuffisance cardiaque par la compression de la trachée et les troubles qu'elle provoque

dans la circulation pulmonaire. Cette théorie est insuffisante car un grand nombre de cas de maladie de Basedow s'accompagnent d'un tout petit goitre incapable de produire de tels effets.

La théorie nerveuse est basée sur les phénomènes sympathiques que l'on observe presque toujours dans ladite maladie. Cette seconde théorie n'est pas non plus acceptable, car les lésions nerveuses du point de vue anatomique sont très rares et les troubles sympathiques doivent être considérés comme secondaires.

Quant à la théorie toxique, les mêmes réserves s'imposent, les auteurs qui l'ont soutenue admettent l'influence nocive de la thyroïde avec le système vago-sympathique ainsi qu'un déséquilibre profond entre le système sympathique et parasympathique.

IAKANA a essayé d'en préciser le mécanisme : pour cela, il part de cette notion que l'acide lactique possède la propriété de décomposer les combinaisons iodées. L'iode mis en liberté exagère l'excitabilité des nerfs vaso-constricteurs et des nerfs accélérateurs du cœur. Etant donné que le cœur des basedowiens travaille beaucoup, il produit une grande quantité d'acide lactique et il en résulte, dit l'auteur, une sorte de cercle vicieux ; l'iode libéré en grande quantité par l'excès d'acide lactique accélère le rythme du cœur, et cette accélération stimule à son tour la surproduction d'acide lactique — mais tout cela n'explique pas l'insuffisance du cœur.

Aucune de ces théories ne nous ayant donné satisfaction, nous adoptons la théorie de KISTHINIOS et GOMEZ basée d'une part sur ce fait que l'on constate chez les basedowiens des lésions de la fibre cardiaque, lésions qu'on a pu reproduire expérimentalement, d'autre part sur des données récentes, relatives à l'assimilation du glucose par le cœur.

C'est ainsi qu'en 1921, GOODPASTURE administre par

voie digestive de l'extrait sec de thyroïde au lapin, soit par voie intraveineuse de la thyrotoxine cristallisée ; à l'autopsie, il constate une légère destruction des fibres musculaires au pourtour des artérioles et des veinules et une sclérose péri-capillaire manifeste. Dans une seconde expérience, l'auteur donnait de l'extrait de thyroïde au lapin jusqu'à obtention d'une tachycardie à 300, puis il lui donnait du chloroforme pendant une heure sans pousser l'anesthésie à fond. Il a observé que le myocarde était moins résistant en ce sens qu'une certaine quantité de chloroforme employée, sans effet, sur le cœur normal, provoque la mort chez les animaux en expérience. A l'autopsie il constata des lésions anatomiques soit sur le ventricule gauche, soit sur le droit ou même sur les deux. En outre, il a remarqué que dans l'hyperthyroïdisme expérimental, la réserve nutritive du myocarde est diminuée en ce qui concerne le glycogène.

Des recherches faites à la même époque par HASHIMOTO montrent que certains troubles de la nutrition peuvent provoquer des lésions du myocarde. Ces troubles ont été réalisés en administrant par voie digestive 0,50 cgr. par jour d'extrait sec de thyroïde. Ses expériences portaient sur des rats blancs, à l'autopsie il observa une destruction parcellaire des fibres musculaires du myocarde avec disparition des stries, désintégration des noyaux et diminution de l'affinité teinctoriale au carmin. Il est donc établi que l'intoxication thyroïdienne est susceptible de provoquer des altérations du myocarde.

D'après les travaux de MÜLLER, on sait que le cœur quand il fonctionne, possède la propriété de fixer une quantité de glucose relativement grande et cette propriété peut être éventuellement modifiée chez les basedowiens.

En 1924, KOPELEANSKI, étudiant l'assimilation du glucose par le cœur, dans les diverses variétés de déficit endocrinien, a noté un antagonisme très marqué entre le pancréas et la thyroïde, l'hormone pancréatique (insuline) favorisant et augmentant l'absorption du sucre par le myocarde, tandis que l'hormone thyroïdienne la diminue ou l'empêche.

HOET et MARKS, administrant chez les lapins de grandes quantités de thyroïde sèche pendant 3 semaines, ont vu après la mort que le glycogène cardiaque faisait complètement défaut.

DEFAUW, en 1930, étudiant ces mêmes variations du glycogène chez des animaux hyperthyroïdisés de la même façon, a constaté une diminution considérable du glycogène cardiaque — il a remarqué, de plus, qu'entre l'état d'équilibre hormonal de l'animal normal et le stade extrême de disparition du glycogène cardiaque, il y a des stades intermédiaires caractérisés par une diminution progressive de la valeur de ce glycogène.

CHARVAT, en 1930, a constaté que l'organisme de basedowiens exigeait une grande quantité de sucre et en conséquence il en résulte une carence relative d'insuline.

La notion dûment établie que la nutrition du myocarde est profondément troublée chez les basedowiens, il ne restait plus qu'à demander la confirmation à la clinique; il suffisait pour cela de voir si le sucre-insuline étaient capables de faire disparaître l'insuffisance cardiaque des basedowiens.

Les observations clinique, publiées en 1931 par KISTHINIOS et GOMEZ, par le Professeur LOEPER et SOULIÉ, démontrent péremptoirement les heureux résultats de la médication sucre-insuline dans le traitement de l'insuffisance cardiaque d'origine basedowienne. Ces résultats ont été confirmés par plu-

sieurs auteurs, notamment par le Professeur CARRIÈRE, le Professeur LIBENSKY, DEMAREZ, HURIEZ, LEPERRE, etc., etc.

On pourrait se demander si la digitale ou l'ouabaïne auraient pu agir de la même manière. Mais c'est une erreur, car il est de notion courante que, en pareil cas, ces médicaments sont peu ou pas du tout efficaces.

MENTL, en 1930, a constaté chez les animaux l'inefficacité de ces substances par ailleurs si actives. Il a vu chez des cobayes en état d'hyperthyroïdisme expérimental, que la digitale et la strophantine avaient perdu tout pouvoir thérapeutique sur le cœur alors que leur pouvoir toxique était exalté. La disparition de la zone maniable du médicament tiendrait, non à un défaut de sensibilité, mais à une hypersensibilité du cœur à leur action, hypersensibilité due soit au trouble profond de l'état général et du tonus vago-sympathique, soit à la moindre résistance du myocarde lésé.

Pour GOMEZ et KISTHINIOS, la raison en serait plus simple ; elle consisterait uniquement dans l'absorption défectueuse par le cœur du glucose nécessaire à son travail, cause primordiale de son insuffisance et en second lieu, dans les modifications fonctionnelles ou organiques qu'il subit de ce fait. Leur hypothèse est confirmée par les succès de la médication glucose-insuline dans cette variété d'insuffisance cardiaque.

En 1931, le Professeur LIBENSKY et ses collaborateurs, en des expériences sur les cobayes, ont cherché à s'expliquer pourquoi le cœur des hyperthyroïdiens est rebelle à l'action favorable des médications digitaliques. Ils ont utilisé l'oreillette droite isolée des cobayes mis en état d'hyperthyroïdie par des injections de thyrotoxine et intoxication de strophantine. Ils ont constaté qu'il existe une différence notable

dans la réaction à la strophantine du cœur des cobayes en état d'hyperthyroïdie par comparaison avec les animaux de contrôle. Sous l'influence de la strophantine le renforcement de la contractilité du myocarde est diminué ou ne se réalise pas, les arythmies toxiques caractéristiques du tracé de l'intoxication strophantinée et digitalique sont rares et commencent tardivement, la durée de l'intoxication strophantinée chez les cœurs hyperthyroïdisés est raccourcie. Ces changements se produisent en même temps que les autres symptômes d'hyperthyroïdisme à partir du septième ou huitième jour des injections de thyroxine.

Les auteurs disent : « Ajoutons à ces conclusions le fait reconnu cliniquement que la digitale ne diminue pas à l'ordinaire la tachycardie du cœur thyrotoxique en asystolie, et nous comprenons pourquoi la médication digitalique chez les cardiaques thyro-toxiques ne peut pas réaliser son action tonique.

Quelle est la cause principale de cette anomalie de l'action des médicaments digitaliques sur le cœur thyrotoxique? D'abord, ce sont les modifications du métabolisme du myocarde (glycogène et ions), puis le déséquilibre du système végétatif, pour ne toucher que les causes les plus importantes.

L'amélioration de la fonction cardiaque et de sa réaction aux tonicardiaques doit être tentée par l'application du traitement gluco-insulinique qui fournit au cœur la nutrition nécessaire et la possibilité de l'utiliser. En outre, il faut appliquer tous les procédés de la thérapie étiologique (iode, intervention chirurgicale) qui régularisent le métabolisme et augmentent la réaction du cœur à la thérapie ».

III. — Action du traitement dans l'insuffisance cardiaque s'accompagnant d'alternance du pouls.

Il est un fait bien connu cliniquement, c'est que les tonicardiaques habituels sont souvent inopérants dans l'insuffisance cardiaque avec alternance du pouls.

Il est aussi expérimentalement prouvé que la digitale peut donner de l'alternance. Quelques auteurs ont signalé le même fait en clinique.

Nous avons déjà vu l'expérience de PICK (p. 15), dans laquelle l'action du glucose sur le cœur apparaît nettement, surtout quand l'on ajoute de petites quantités d'insuline qui facilitent l'absorption du sucre par le muscle cardiaque.

En ce qui concerne l'alternance, KLEWITZ et KIRCHLEIM ont constaté (1922) l'augmentation de la force contractile du cœur isolé du lapin, sous l'influence du glucose et la disparition d'une alternance préalablement provoquée.

En 1924, EDWARD et IVRINE PAGE, ayant injecté à des chiens anesthésiés de fortes doses d'insuline, ont obtenu une augmentation de la fréquence de contractions du cœur et une diminution rapide de sa capacité dynamique. Ils obtinrent une alternance si marquée que la contraction faible était incapable d'ouvrir les valvules aortiques. Ces cœurs hypodynamiques étaient rapidement améliorés par des injections intraveineuses de glucose. En 1927, SCHAFFER, BUCNA et FRIEDLANDER ont observé, à l'occasion d'une hypoglycémie provoquée, l'apparition d'une alternance.

La médication sucre-insuline était donc toute indiquée dans le traitement de cette variété d'insuffisance et les auteurs qui l'ont employée en ont obtenu des résultats remarquables: l'énergie contractile du mus-

cle cardiaque étant augmentée par le sucre, l'alternance disparaît.

IV. — Association sucre-insuline dans le traitement des insuffisances cardiaques droite et gauche

a) Insuffisance cardiaque droite.

Dans cette variété d'insuffisance, la médication sucre-insuline a été employée d'une façon systématique, après les travaux faits en France, par LOURENÇO JORGE et PENIDO SOBRINHO.

Les résultats ont été notables, en effet, les auteurs ont observé sur la dyspnée une action presque constante. Sur les œdèmes, le poids et la diurèse, une action surprenante, qui n'est pas toujours constante. Sur la pression veineuse, une influence parfois sensible qui peut presque redevenir normale. Du côté du pouls et des tracés électro-cardiographiques, des changements peu notables.

D'après ANSELME MARTIN, les cas les plus favorablement influencés par la nouvelle méthode sont ceux qui appartiennent à l'insuffisance droite à la phase de dyspnée hyposystolique; à un degré plus avancé, le traitement agirait moins bien sur le myocarde altéré dans sa structure anatomique et l'association aux tonicardiaques habituels serait souvent nécessaire, le glucose permettant à ceux-ci d'agir dans de meilleures conditions.

b) Insuffisance cardiaque gauche.

KISTHINIOS et GOMEZ, BALMES et ANSELME MARTIN, le Professeur ETIENNE et ses collaborateurs ont obtenu des améliorations notables dans cette variété d'insuffisance.

Le traitement a été employé par le Professeur CARRIÈRE et ses collaborateurs, dans l'insuffisance ventriculaire gauche des aortiques; de très bons résultats ont été obtenus chez les malades ayant initialement des œdèmes et de l'oligurie. Sur huit cas de ce genre, ils ont obtenu six succès très nets avec ralentissement du pouls, diurèse augmentée, durable, et fonte des œdèmes.

D'après ETIENNE les résultats du traitement sont presque nuls chez les malades ayant de gros foies. Pour BALMES, les insuffisances ventriculaires gauches au premier et deuxième degrés semblent être des cas favorablement influencés par le médicament.

L'association sucre-insuline, à part quelques rares exceptions, est donc employée avec succès dans la thérapeutique des insuffisances cardiaques droite et gauche.

V. — Association sucre-insuline dans le traitement des myocardites chroniques et des cardiopathies infectieuses aiguës

La médication sucre-insuline a été employée dans le traitement des myocardites chroniques, d'origines diverses, par un grand nombre d'auteurs. Sauf quelques rares exceptions, ces auteurs ont constaté une amélioration notable qui persistait de quelques semaines à plusieurs mois après le traitement.

La médication est donc toute indiquée dans la thérapeutique de myocardites chroniques. Cependant, il ne faut pas prétendre qu'elle améliore tous les cas plus que toute autre médication, mais on peut affirmer qu'elle donne de très bons résultats dans un grand nombre de cas et que, parfois, elle réussit là où les autres médications échouent. Pour le Profes-

seur ETIENNE et ses collaborateurs, l'état du foie joue un rôle important dans les échecs du traitement; dans trois de leurs cas sur cinq, où il y a eu un échec absolu, les malades étaient des anciens éthyliques avec hépatomégalie; toutefois, les auteurs ne pensent pas qu'on doit s'abstenir du traitement dans ces cas particuliers et considèrent comme rebelles à la thérapeutique les seuls cas qui dans les deux premières semaines du traitement n'ont pas subi d'effet notable.

Quant aux cardiopathies infectieuses aiguës, tous les auteurs sont d'accord pour dire que ce sont les seules affections cardiaques qui ont résisté au traitement sucre-insuline.

Le Professeur CARRIÈRE et ses collaborateurs ont essayé la méthode dans l'évolution de trois endocardites malignes (Streptococcique), le médicament n'a relevé en rien l'énergie du myocarde, ni ralenti le rythme, ni influencé la diurèse. Un échec analogue fut observé dans l'asystolie engendrée par une myocardite typhique, dans l'insuffisance cardiaque d'une cardite rhumatismale fébrile évolutive, et dans trois hyposystolies apparaissant peu après la constitution de localisations péricardiques et endocardiques du rhumatisme articulaire aigu.

L'association sucre-insuline est donc inefficace dans le traitement de cette variété d'insuffisance.

VI. — Le sucre-insuline dans le traitement des Arythmies

Le Professeur LOEPER et ses collaborateurs ont signalé les premiers les bons résultats qu'ils ont obtenus dans le traitement de certaines arythmies par le complexe sucre-insuline. Les auteurs ont rapporté plusieurs cas d'asystolie dans lesquels l'arythmie a

été atténuée ou a même disparu complètement après le traitement.

ANSELME MARTIN a appliqué le sucre-insuline dans deux cas d'arythmie extrasystolique, dans le premier cas, après l'amélioration des signes d'hyposystolie, l'arythmie a complètement disparu, dans le second cas l'arythmie persistait malgré l'atténuation des symptômes d'insuffisance. Il a appliqué ensuite le traitement dans 4 cas d'arythmie complète et dans un cas de fibrillo-flutter, mais les résultats ont été contradictoires.

Le Professeur CARRIÈRE et ses collaborateurs ont observé des cas analogues, ils ont vu des améliorations dans deux cas de myocardite sénile avec rythme accéléré et très irrégulier, mais ils ont signalé aussi des cas nullement améliorés par le traitement. Par contre, ils ont observé une action presque constante du médicament sur la tachycardie, l'amélioration du pouls obtenu en 29 cas était constante et durable, le rythme de 100, 120 se ralentissait à 80. Cette action sur la tachycardie avait été signalée par KISTHINIOS et GOMEZ, qui ont observé que d'ordinaire elle marche de pair avec l'amélioration des signes d'insuffisance.

Le Professeur ETIENNE et ses collaborateurs ont rapporté un cas de pouls lent, dans lequel, après dix jours de traitement, la pulsation de 35 remontait à 60 ou plus et se maintint pendant 22 mois.

VII. — Association sucro-insuline dans la thérapeutique de l'insuffisance cardiaque des hypertendus

Dans le traitement de cette variété d'insuffisance, la médication sucre-insuline n'a jamais été employée d'une façon systématique. Le Professeur CARRIÈRE et

ses collaborateurs ont signalé incidemment quelques cas traités par cette méthode.

D'après l'étude que nous venons de faire dans les chapitres précédents, on comprend l'importance qu'aurait cette médication dans la thérapeutique de l'insuffisance cardiaque des hypertendus; elle y est doublement indiquée :

1° Parce que de toutes les insuffisances cardiaques, l'insuffisance des hypertendus est celle qui s'accompagne le plus fréquemment d'épuisement du myocarde (alternance du pouls, signe donné comme caractéristique d'épuisement cardiaque par certains auteurs, notamment par WENCKOBACH, LAUBRY, KISTHINIOS et GOMEZ, etc.).

2° Parce que l'insuline par elle-même peut avoir une action hypotensive sur la pression artérielle comme l'ont bien démontré plusieurs auteurs. En outre, on sait que dans l'insuffisance cardiaque on observe des troubles du métabolisme des hydrates de carbone ; la glycémie d'après GOLDSBERG étant augmentée dans l'insuffisance cardiaque prononcée.

Bien que nos observations ne sont pas très nombreuses, nous avons obtenu dans toutes des résultats bons et concluants.

La méthode que nous avons appliquée est celle préconisée par le Professeur LOEPER, KISTHINIOS et GOMEZ dont la technique est la suivante :

L'insuline est injectée quotidiennement pendant six à dix jours, le matin, à la dose de cinq à dix unités cliniques. L'injection d'insuline est précédée de l'ingestion, en une seule fois, de 80 gr. à 100 gr. de sirop de sucre, de préférence à jeun et vingt minutes avant l'injection. Pendant le traitement, les malades sont soumis au régime lacto-végétarien et déchloruré. Les résultats sur les signes cliniques de défaillance cardiaque apparaissent généralement après le troisième jour du début du traitement.

OBSERVATIONS

Les observations qui suivent représentent des cas traités personnellement à la consultation de cardiologie de la Clinique Nationale des Quinze-Vingt, avec l'assistance et l'appui qui nous ont été fournis par notre ami M. le Docteur GOMEZ, chargé de la consultation de cardiologie dans cette Clinique.

OBSERVATION I

M. R..., âgé de 49 ans, est venu consulter au mois de septembre 1933 pour des essoufflements et des palpitations.

Jusqu'à il y a encore 7 ans, le malade ne ressentait aucun malaise et n'avait eu aucune maladie, sauf une amygdalite étant plus jeune et qui fut traitée chirurgicalement.

A 42 ans donc, il commença à ressentir des maux de tête, au début vagues et légers, mais qui s'accrochèrent par la suite. Ces céphalées se manifestaient généralement le matin, alors qu'il se livrait à ses occupations.

Les différents analgésiques, aspirine, etc., n'exerçant sur la céphalée qu'une action très peu marquée, le malade se décida de consulter un médecin qui constata une forte élévation de la tension artérielle (24 pour la maxima), le régime hypoazoté n'apporta aucune amélioration des céphalées.

Cinq mois plus tard, un nouveau symptôme vint

s'ajouter à la céphalée : la dyspnée, n'apparaissant qu'après l'effort s'accusa par la suite et dans un délai de quelques mois elle s'installa en permanence.

A cette époque, un autre médecin consulté constata une tension artérielle identique à celle reconnue par le premier praticien, c'est-à-dire de (24 et 25 mx).

Des tonicardiaques, digitale et des purgatifs furent alors prescrits au malade. Ces médications eurent une influence très favorable sur la dyspnée. Le malade sentit d'abord une légère amélioration, puis il se trouva bien pendant deux mois.

Après ça, la dyspnée recommença de nouveau accompagnée cette fois des palpitations très pénibles. Le malade ne consultant plus les médecins, se contenta d'abandonner ses occupations. Le repos amena une amélioration passagère, la céphalée devenait moins tenace; mais bientôt tous les symptômes précédents s'accrochèrent et l'essoufflement commença à se manifester même la nuit.

C'est à ce moment que le malade vient nous consulter en septembre 1933.

A l'examen, on constate : une tachycardie à 110 accompagnée d'un bruit de galop présystolique très marqué, de plus le deuxième bruit aortique est clangu-reux. Il n'y a pas de souffle orificiel.

L'examen radiologique montre une forte dilatation du ventricule gauche et un élargissement marqué de l'aorte.

Les poumons sont encombrés de râles crépitants surtout aux bases.

Le foie est congestionné et douloureux, il déborde les fausses côtes de trois travers de doigts.

Cependant, il n'y a pas d'œdème malléolaire et la diurèse n'est que légèrement diminuée.

La tension artérielle est de 22 pour la mx ; la moyenne est 15,5 et la minima à 12. L'indice oscillogrammétrique est de 7.

Diagnostic : Hypertension artérielle essentielle compliquée d'insuffisance ventriculaire gauche progressive.

Mis au traitement sucre-insuline du 2 au 10 septembre 1933.

Nous lui faisons huit injections de 5 unités cliniques d'insuline et lui donnons 100 gr. de sirop de sucre par jour.

Constatations en cours du traitement : du point de vue subjectif, atténuation de la dyspnée et des palpitations dès la troisième injection; à la sixième, le malade ne ressent plus aucune gêne pour respirer et dort très bien. Les symptômes physiques s'améliorent aussi, le pouls ne bat plus qu'à 80, le bruit de galop s'atténue puis disparaît à la fin du traitement. Il ne subsiste que quelques petits râles aux bases.

Constatations à distance : ces effets durent pendant 4 mois, au bout desquels un nouveau traitement pratiqué de la même façon que le précédent amena les mêmes résultats, peut-être plus durables.

OBSERVATION II

M. B..., 51 ans, vient consulter pour une dyspnée très marquée s'exacerbant au moindre effort et pour des palpitations très pénibles et fréquentes.

C'est en mars 1929 que le malade a commencé à se sentir essoufflé ; jusqu'à cette date, il n'avait rien éprouvé d'anormal, si ce n'est qu'une légère diminution de l'acuité visuelle et des brouillards quelquefois devant les yeux.

Un jour alors qu'il faisait une excursion en montagne, il sentit qu'il lui était impossible de fournir le même effort que ses compagnons. Dès qu'il faisait quelques mètres en terrain montant, une sensation pénible d'essoufflement l'arrêtait, en même temps son

cœur se mettait à battre très fort et très vite. Il dut donc cesser ces excursions et une accalmie de quelques jours se produisit, puis, à l'occasion d'une marche un peu rapide, la dyspnée recommença.

Un médecin consulté trouva une forte augmentation de la tension artérielle, dont le malade ne peut pas préciser les chiffres. Un régime sévère lui fut institué de même qu'un traitement par la digitale qui lui procurèrent une amélioration notable.

Ce traitement digitalique consistait dans la prise de V gouttes de la solution de digitaline au millième pendant cinq à six jours, traitement qu'il répétait tous les mois. Mais au bout d'un an, cette thérapeutique devint inefficace et son état empira, les palpitations devinrent plus fréquentes, la dyspnée s'accusa, la diurèse diminua d'une façon marquée, le sommeil très agité et parfois même impossible.

C'est dans cet état que le malade vient consulter.

A l'examen, on constate : de la cyanose surtout au niveau des muqueuses. La pointe du cœur battant au sixième espace. A l'auscultation : bruit de galop, *clangor* aortique, souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle et une tachycardie à 100. Pouls alternant très marqué.

La tension artérielle est de 25 pour la mx, de 18 pour la moyenne et de 16 pour la minima.

Les poumons présentent de nombreux râles aux bases. Le foie est un peu gros et sensible à la pression, il déborde les fausses côtes de trois travers de doigts.

Il existe des œdèmes aux chevilles. L'urée sanguine est de 0 gr. 68. Les urines sont rares.

Diagnostic : hypertension artérielle ancienne, insuffisance rénale (urémie) et insuffisance cardiaque gauche accompagnée d'alternance du pouls.

Après les purgatifs et régime lacto-végétarien et dé-

chloruré, nous avons appliqué au malade la méthode sucre-insuline pendant dix jours.

Constatations en cours du traitement : à partir de la quatrième injection, la dyspnée commença à s'atténuer et à la septième elle avait complètement disparu de même que les palpitations. Le malade dormait très bien après la troisième injection. Après la cinquième injection, la tachycardie était réduite à 85. Grande atténuation du bruit de galop et disparition de l'alternance du pouls. La diurèse augmenta de 1 litre à 2,5.

Il existe encore de nombreux râles aux bases et le foie reste gros. Les œdèmes persistent.

A ce moment, nous lui donnons pendant quatre jours XXX gouttes de la solution de digitaline au millième, ainsi distribuées :

Premier jour	X gouttes
Deuxième jour	X gouttes
Troisième jour	V gouttes
Quatrième jour	V gouttes

Alors les résultats ont été excellents : la diurèse resta bonne, les râles disparurent, le foie revint sous les fausses côtes et les œdèmes fondirent.

Ces résultats durèrent 2 mois, puis, après, le malade commença à se sentir de nouveau essoufflé ; alors nous lui donnons de la digitale qui produit de très bons résultats.

Donc, il y a eu une réactivation de la digitale par l'association sucre-insuline.

OBSERVATION III

Diagnostic : hypertension artérielle compliquée d'insuffisance cardiaque accompagnée d'arythmie complète.

Mme D..., âgée de 63 ans, vient consulter au mois

de mars 1932 pour de l'essoufflement et des enflures des jambes ; en outre, elle accuse des palpitations et de l'insomnie. Tous ces troubles ont commencé il y a deux ans.

A l'examen on constate : une cyanose prononcée du visage. Un souffle systolique à la mitrale, une tachyarythmie complète à 120. Un gros foie débordant les fausses côtes de trois travers de doigts, douloureux à la pression.

Les poumons sont encombrés de râles. La diurèse est 500 gr.

L'examen radiologique montre une forte dilatation globale du cœur.

La tension artérielle est de 23 pour la mx, de 17 pour la moyenne et de 13 pour la minima.

Au début de la maladie, tous ces symptômes s'amélioreraient d'une façon très marquée après le repos au lit et l'ingestion de XL gouttes de la solution de digitale au millième, en quatre jours.

Depuis six mois, la digitale, même administrée à des doses beaucoup plus fortes (LX gouttes), n'exerce qu'une action très médiocre.

Mise au traitement glucose-insuline du 6 au 13 mars 1932.

Nous lui faisons 7 injections de 5 unités cliniques d'insuline et lui donnons 80 gr. de sirop de sucre par jour.

Constatations en cours du traitement : le quatrième jour, la malade est moins essoufflée à la marche et les palpitations ont complètement disparu.

Constatations à la fin du traitement : au sixième jour, l'essoufflement a complètement disparu et la malade dort très bien.

La tension artérielle est de 20/13. Cependant, la tachyarythmie persiste et les œdèmes n'ont pas diminué.

Nous lui donnons alors pendant quatre jours LX gouttes de la solution de digitaline au millième, ainsi distribuées :

Premier jour	XX gouttes
Deuxième jour	XX gouttes
Troisième jour	X gouttes
Quatrième jour	X gouttes

Les œdèmes disparurent et la tachycardie diminua de 120 à 100.

Constatations à distance : ces effets durèrent un mois et demi après le traitement.

Donc ici aussi il y a eu une réactivation de la digitale par l'association sucre-insuline.

CONCLUSIONS

Nous avons démontré tout le long de cet exposé :

I. — Que l'association sucre-insuline, dont l'application thérapeutique repose sur des bases expérimentales bien établies, par ses résultats appréciables et souvent excellents, doit être rangée à côté de l'ouabaïne et de la digitale.

II. — Que l'association sucre-insuline aux doses habituelles est une médication qui ne présente aucun danger et qui est facilement applicable.

III. — La médication instituée dans l'insuffisance cardiaque progressive des hypertendus, s'accompagnant d'épuisement du myocarde (alternance du pouls) et associée aux tonicardiaques habituels, augmente et complète leurs effets.

IV. — Lorsque l'insuffisance cardiaque est irréductible par les moyens habituels, l'association sucre-insuline rend les plus grands services.

Vu :

LE DOYEN,
ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
TANON.

Vu et permis de l'Académie .

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ANSELME MARTIN. — Association sucre-insuline en thérapeutique cardiaque. *Th. de Montpellier*, 1931.
- ATHANASIU et GRANDINESCO. — La survie du cœur de grenouille en dehors du corps et en l'absence de substances protéiques. *C. R. Soc. de Biol.*, LXXIII, p. 335, 1912.
- ASZODI (L.). — Sugar consumption of hearts of various sizes as function of surface area of body or of body weight. *Biochem. Zeitschr.*, 1927.
- BAGNARESI (G.). — Venous blood pressure and treatment with dextrose and insulin in cardiac insufficiency. *Rassegna de Terap. e. Pal. clin.*, août 1931.
- BARLOW. — Action of insulin on perfused frog heart. *I. Pharmacol. et Exper. Therap.*, 41, p. 217-228, fév. 1931.
- BELEHRADEK et NOYON. — Electro. du cœur perfusé au glucose. *Soc. belge de Biologie*, 24 fév. 1923.
- BICKEL (G.). — L'insuline dans les différentes affections cardio-vasculaires. *Liège Méd.*, 1923, p. 1596-1607, 23 nov. 1930.
- L'insuline dans le traitement des affections cardio-vasculaires. *Rapport au XXI^e Congrès de Médecine* (Liège), sept. 1930 ; *Presse Médicale*, 1930, p. 1433.
- BOBBIO et MASSOBRIO. — Dextrose and insuline therapy in heart diseases. *Minerva Med.*, 10 nov. 1931.
- BUDINGEN (Th.). — Insuline et fonction du cœur. *Zentralb. f. Herz. u. Gefasskr.*, février 1926.
- Über die Möglichkeit einer Ernährungsbehandlung des Herzmuskels durch Einbringen von Traubenzuckerlösungen in den grossen. *Kreilauf. Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1914, CXIV, p. 534.
- Ernährungsstörungen des Herzmuskels, ihre Beziehungen zum Blutzucker und ihre Behandlung mit Traubenzuckerinfusionen. Leipzig, Vogel, 1917.

- Ernährung und Stoffwechsels torungen im Herzen (Kardio-dystrophien) beim Diabetes Mellitus und beim Insulinschaden. *Zentralblatt f. Herz. und Gefäßskr.*, 1927, XVII, p. 215 et 231.
- BURN et DALE. — On the location and nature of the action of insuline. *Journal of Physiologie*, 1924, LIX, p. 164.
- BUSSACA. — Action des sucres sur le cœur. *Archiv. de Pharmacol. Sperim. e. se. affisi. Arch. Mal. Cœur*, 1922, p. 561.
- CARRIÈRE (Prof. G.), HUREZ, DEMARREZ, LEPPERRE et CHRISTIAENS. — L'association du glucose et de l'insuline au cours des insuffisances cardiaques. *Gazette des Hôp.*, n° 29, 1933.
- L'insuffisance cardiaque au cours de la maladie de Basedow. *Gazette des Hôp.*, n° 31, 1933.
- CLARKE. — *Journal of exp. méd.*, V, n° 24, 1916.
- DANULESCU. — Insulin Therapy in heart diseases. *Romania med.*, 1^{er} juin 1932.
- DEFAUW. — *C. R. Soc. Biol.*, CV, n° 28, 24 oct. 1930.
- DIMITROCOFF. — L'insuffisance cardiaque et le nouveau complexe thérapeutique: l'insuline-sucré. *Progrès méd.*, n° 10, p. 421, 5 mars 1932.
- EDWARD et PAGE. — Observations on the circulation during hypoglycemia from large doses of insulin. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1924, LXIX, p. 177.
- ETIENNE (Prof. G.), DROUET et COLLESSON. — L'association de l'insuline et du glucose dans le traitement des cardiopathies. *Rev. Méd. de l'Est*, 1^{er} fév. 1932.
- GAIDA. — *Zeits. d. Phys.*, XIII, 1912.
- GOMEZ (D.-M.) et PUENTE VELOSO (S.). — Insulin et sugar therapy in cardiac insufficiency. *Progresos de la Clin.*, sept. 1931.
- GUGLIELMO DI. — Sucre-insuline dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. *Bull. et Soc. Méd. Chir. d. Pavia*, 45 (101-113).
- HALBRON. — Traitement des affections cardiaques par la méthode sucre-insuline. *Rev. critique de pathol. et de thérapeut.*, 2, p. 69-75, janv. 1931.
- KISTHINIOS et GOMEZ. — Pathogénie de l'insuffisance cardiaque dans le goitre exophtalmique. Traitement par la

- méthode sucre-insuline. *Presse méd.*, XXXIX, 21 janv. 1931, p. 94-95.
- Action thérapeutique du sucre dans l'insuffisance cardiaque. *Presse méd.*, n° 81, 8 oct. 1930, p. 1363.
- Sur le traitement de l'insuffisance cardiaque chez les sujets présentant de l'alternance du pouls. *Presse Méd.*, n° 54, 8 juill. 1931.
- Sur le mécanisme et la pathogénie de l'alternance du pouls. *Arch. des Mal. du Cœur et des Vaisseaux*, n° 6, 1931.
- KISTHINIOS. — Le traitement de cardiopathies par l'association sucre-insuline, 1933.
- KLEIN et RISCHANY. — Ueber Insulin und Diurese. *Zeitschr. f. d. ges. exper. med. Berl.*, 1926.
- KNOWITON et STARLING. — Experiments on the consumption of sugar in the normal and the diabetic heart. *Journal of Physiol.*, 1912, XLV, p. 146.
- KOGAN. — Einige Aufgaben über das Insulin: seine Wirkung auf das isolierte Hertz und seine therapeutische Anwendung. *Zeitschr. f. die ges. exp. med.*, 1924, XLII, p. 25.
- KOVATCHEFF. — *Thèse de Nancy*, 1933.
- LIBENSKY, MENTL, CHYTIL, PAVEL, POPONDRA et SMELY. — Le cœur dans l'hyperthyroïdie. *La Soc. Cardiologique Tchecoslov.*, in 1931. Prague, 1932.
- LOCKE. — Towards the ideal artificial circulating fluid for the isolated frog's heart. *Journ. of Phys.*, 1895, XVII, p. 332.
- LOEPER (Prof.) et LEMAIRE. — Le régime des cardiaques et la nutrition du cœur. *Presse Médicale*, 1930, p. 233.
- Les réserves glycogéniques du cœur. *Soc. de Biol.*, 25 janv. 1930.
- LOEPER et DÉGOS. — L'insuline dans la nutrition du cœur des cardiaques. *Presse Méd.*, p. 1361-1366, 8 oct. 1930.
- LOEPER et MOUGEOT. — Le rôle du glycogène dans l'activité du cœur de l'escargot. *C. R. Acad. des Sciences*, CXC, p. 950, 14 avril 1930.
- LOEPER et TOUNET. — L'amylase du cœur. *Soc. de Biol.*, 25 fév. 1930.
- LOEPER, MOUGEOT, DÉGOS et DE SEZE. — Glycogène du cœur

- et médicaments cardiaques. *C. R. Acad. des Sciences*, CXC, avril 1930, p. 971.
- LOEPER, TOURNET et Mlle LEBERT. — *Soc. Biol.*, 1^{er} fév. 1930.
- LOEPER et SOULIÉ. — La nutrition du cœur. *Rev. Méd. Franç.*, avril 1932, p. 321.
- LOEPER et MEILLIÈRE. — Dosage du glycogène dans quelques organes. *Soc. de Biol.*, 9 fév. 1901.
- LOEPER et BONY. — Le sonfre en biologie et en thérapeutique. Doin, édit., 1931.
- LOURENÇO, JORGE et PENIDO SOBRINHO. — Insuffisance cardiaque et association sucre-insuline. *Presse Méd.*, 24 déc. 1932.
- MENTL. — XX^e Congrès de Médecine, Liège.
- NEUKIRCH et RONA. — *Pfl. Arch.*, CXLVIII, 1912.
- OSATO-OHBA-KASAL. — Valeur du complexe sucre-insuline dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. *Jap. I. M. Sc.*, VIII, *Intern. Red. Pediat. et Psychiat.*, I, 25-35, 1927.
- PATTERSON et STARLING. — *Journ. of Physiol.*, V, n° 47, 1913.
- PICK. — *Klin. Woch.*, 15 avril 1924.
- RIMBAUD, BALMES, ANSELME MARTIN. — Association sucre-insuline en thérapeutique cardiaque. *Presse Méd.*, 11 nov. 1931, p. 1647.
- RODRIGUEZ PEREZ. — Combined treatment of dextrose and insulin in cardiac insufficiency. *Rev. de Med. y Cir. de la Habana*, 30 avril 1932.
- RONA et WILENKO. — *Bioch. Zeitsch.*, n° 59, 1914.
- SANT'ANNA DE ALMEIDA. — Associação assucar-insulina em therapeutica cardiaca. *Brasil Medico*, 27 fév. 1932.
- SOULIÉ. — Le rôle des perturbations vago-sympathiques dans les accidents cardiaques des basedowiens. *Thèse de Paris*, 1932.
- THALHIMER. — *J. A. Med. Assoc.*, 1924, p. 296.
- UNDERHILL et PRINCE. — The disappearance of sugar from solutions perfused through the heart of the normal rabbit and of animals subjected to inanition and to the action of hydrazide. *Journ. of Biol. Chem.*, 1914, XVII, 299.
- WIENER. — L'insulinothérapie dans les affections cardiaques. *Journ. de Méd. de Paris*, 6 avril 1933.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-Propos	11
CHAPITRE PREMIER. — Historique	13
CHAPITRE II. — Etude de la composition chimique du myocarde et rôle des éléments nutritifs du cœur..	21
CHAPITRE III. — L'association sucre-insuline dans la thé- rapeutique des affections cardiaques	27
OBSERVATIONS	43
CONCLUSIONS	51
BIBLIOGRAPHIE	52

